

ビオチンによるインスリン分泌修飾に関する研究

曽根英行^{*1)}・平岡真美²⁾・渡邊敏明³⁾
小山田絵美¹⁾・安田和人²⁾・古川勇次⁴⁾

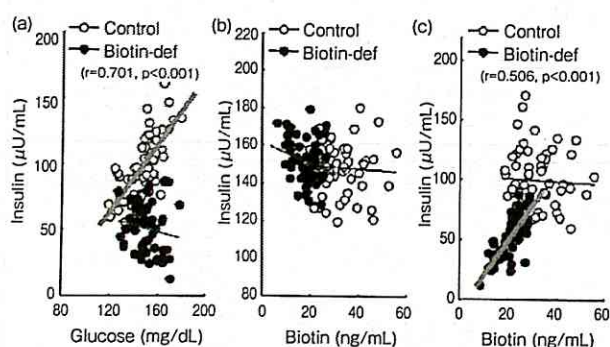
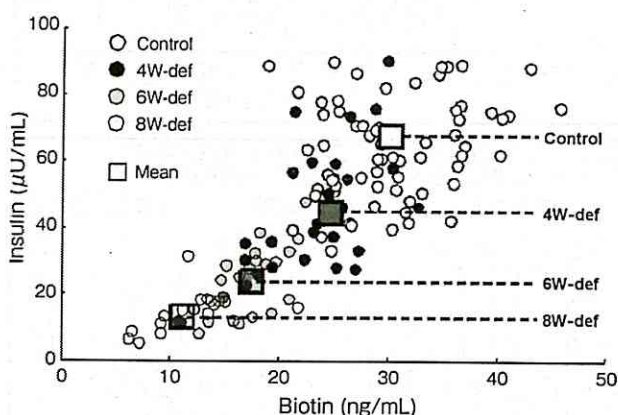
ビオチンは、ピルビン酸カルボキシラーゼの補因子として糖代謝、特に糖新生系において重要な働きをしている。我々はこれまでに、ビオチン欠乏ラットのインスリン分泌能が極めて低下することを報告してきた。しかし、その一方ではビオチンのインスリン分泌への関与に否定的な報告もあり、こうした実験結果の矛盾を解明することが今後の課題として残されていた。本研究では、程度の異なるビオチン欠乏ラットを作成し、インスリン分泌へのビオチンの関与の有無を明確にするとともに、インスリン分泌におよぼすビオチンの影響について検討を

行った。

実験動物にはWistar系ラット♂4週齢を用い、乾燥卵白20%を含むビオチン欠乏食で飼育した。飼育期間の違いにより、3種の程度の異なるビオチン欠乏ラット(欠乏食飼育4週間;潜在性欠乏、6週間;明白な欠乏、8週間;重度の欠乏)を作成し、ビオチンの体内充足度とインスリン分泌能との関係について、血漿および膵臓中の各種成分の測定と単離膵灌流法によるインスリン分泌能の測定により検討をおこなった。

ビオチン欠乏群では、血漿ビオチン濃度と血漿インスリン濃度の間に正の相関($r=0.506$, $p<0.001$)が観察され、単離膵灌流法による検討においても同様の結果が認められた。さらに、重度の欠乏群に加え潜在性ビオチン欠乏群においても、グルコース応答性インスリン分泌の有意な低下が観察された。これらのラットでは、膵臓インスリン含量の減少は観察されず、膵臓の形態は正常に保持されていたことから、ビオチンの生体内充足度の低下はインスリン分泌を悪化させることが示唆された。次に、インスリン分泌機構中でのビオチンの作用部位について検討したところ、ビオチンはミトコンドリアでのエネルギー生成系よりも上流の反応系もしくは小胞体からのカルシウム放出系で作用することが示唆された。以上のことから、ビオチンはインスリン分泌能を正常に維持する上で重要な役割を果たす因子であることが明らかにされた。

本研究は、インスリン分泌へのビオチンの関与の有無を明確にし、更に、インスリン分泌機構でのビオチンの作用部位を解明することを目的として行われた。その結果、ビオチンは、正常なインスリン分泌能力を維持する上で重要な役割を果たす因子であり、その作用部位は分泌機構中のミトコンドリアでのATP生成系よりも上流の反応系と小胞体からの Ca^{2+} 放出系であることが明らかにされた。今後、インスリン分泌機構でのビオチンの作用点を解明するために、作用部位でのビオチンの関与が予想されるグルコキナーゼ(GK)、ピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)、アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)、サイクリックADPリボース(cADP-r)やマロ



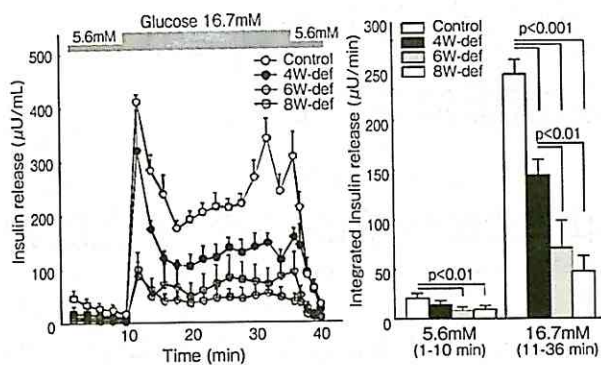
そね ひでゆき^{*1)}, ひらおか まみ²⁾, わたなべ としあき³⁾,
おやまだ えみ¹⁾, やすだ かずと²⁾, ふるかわ ゆうじ⁴⁾

1) 県立新潟女子短期大学(勤務先)

2) 女子栄養大学

3) 兵庫県立大学

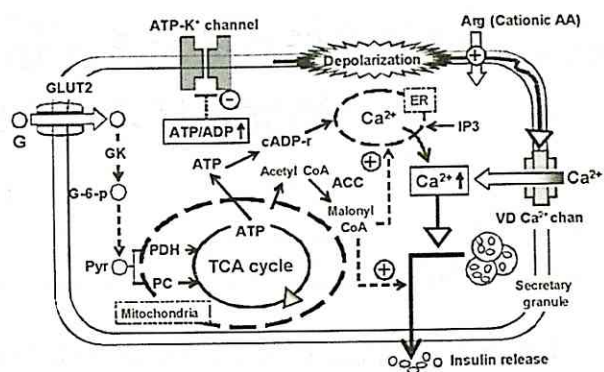
4) 東北大学大学院



ニルCoAの潜在性ビオチン欠乏状態での変化について詳細な検討が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Sone H, Ito M, Sugiyama K, Ohneda M, Maebashi M, Furukawa Y (1999) Biotin enhances glucose-stimulated insulin secretion in the isolated perfused pancreas of the rat. *J Nutr Biochem* 10 : 237-243.
- 2) Romero-Navarro G, Cabrera-Valladares G, German MS, Matschinsky FM, Velazquez A, Wang



- J, Fernandez-Mejia C (1999) Biotin regulation of pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and in biotin-deficient rats. *Endocrinology* 140 : 4595-4600.
- 3) Dakshinamurti K, Litvak S (1970) Biotin and protein synthesis in rat liver. *J Biol Chem* 245(21) : 5600-5605.
- 4) Okamoto, H (1999) The CD38-cyclic ADP-ribose signaling system in insulin secretion. *Mol Cell Biochem* 193(1-2) : 115-118.